

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

636216

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au nom de la société anonyme dite :

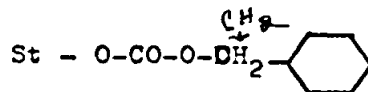
ROUSSEL-UCLAF

pour :

"Nouveaux esters de composés stéroïdes et procédé de
préparation "

Priorité d'une demande de brevet en France déposée le 17
août 1962 n° PV 907.178.

La présente invention a pour objet de nouveaux esters
de stéroïdes, à savoir les hexahydrobenzyl carbonates en posi-
tion 17 ou 3 de formule générale suivante :



dans laquelle St représente un reste stéroïde de la série de
l'estradiol ou de l'androstane, 19-nor ou non et plus particu-
lièrement :

- le 3-(hexahydrobenzyloxycarbonyloxy) 17 β -hydroxy estra
1,3,5(10)-triène;
- C - le 3-acétoxy 17 β -(hexahydrobenzyl^{oxy}/carbonyloxy) estra
1,3,5(10)-triène ;

C

- C - le 3-hydroxy 17 β -(hexahydrobenzyl^{oxy}carbonyloxy) estro
1,3,5(10)-triène;
- le 17 β -(hexahydrobenzyloxy^{oxy}carbonyloxy) 3-oxo 19-nor Δ^4 -
androstène;
- le 17 β -(hexahydrobenzyloxy^{oxy}carbonyloxy) 3-oxo 5 α -androstane;
- le 3 β -(hexahydrobenzyloxy^{oxy}carbonyloxy) 17-oxo Δ^5 -androstène.

On a déjà préparé un nombre considérable d'esters d'alcools stéroïdes, et entre autres, les cyclohexylcarbonates, notamment pour les composés de la série de l'estradiol et de la série de l'androstane, en position 17 ou 3, et pour la série des corticostéroïdes en position 21, l'estérification ayant généralement pour but de solubiliser ces composés ou de leur conférer une durée d'action prolongée.

On a trouvé maintenant que les nouveaux composés, objets de l'invention, se distinguent encore par une excellente solubilité dans les solvants huileux et dans les solvants organiques usuels, alliée à une action de retard qui permet d'espacer les intervalles de leur administration. Ils peuvent, en outre, servir de produits intermédiaires pour des synthèses stéroïdes.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de ces esters. Ce procédé est caractérisé essentiellement en ce que l'on fait réagir un alcool stéroïde de la série de l'estradiol ou de l'androstane, 19-nor ou non, avec le chloroformiate d'hexahydrobenzyle en milieu basique.

Dans les modes d'exécution du procédé ci-dessus, le pH basique du milieu dans lequel on effectue la réaction d'estérification, est assuré par la présence d'une base alcaline, comme par exemple la potasse, ou encore par la présence d'une base tertiaire, telle que la pyridine, et l'on opère au sein d'un solvant inerte, tel que l'acétone ou le dioxane.

C

Dans le cas où l'on estérifie un stéroïde comportant un ou plusieurs hydroxyles dans des positions autres que celles que l'on désire estérifier, on peut être amené à bloquer préalablement certains de ces hydroxyles, par exemple, sous forme d'un ester facile à saponifier ensuite sélectivement, ou encore à choisir le milieu réactionnel de façon que l'estérification de la fonction alcool libre s'effectue sélectivement.

Ainsi, selon le procédé ci-dessus et ses modes d'exécution :

- on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur l'estradiol et on obtient le 3-(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) 17 β -hydroxy estra 1,3,5 (10)-triène,
- on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur le 3-acétate d'estradiol, ce qui conduit au 3-acétoxy 17 β -(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) estra 1,3,5 (10)-triène. puis saponifie celui-ci sélectivement au moyen de la potasse méthanoxylique, et obtient le 3-hydroxy 17 β -(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) estra 1,3,5(10)-triène,
- on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur la 19-nor testostérone et on obtient le 17 β -(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) 3-oxo 19-nor Δ^4 -androstène.
- on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur l'androstanolone et on obtient le 17 β -(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) 3-oxo 5 α -androstane;
- on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur la Δ^4 -dihydroandrostérone et on obtient le 3 β -(hexahydrobenzyloxy-carbonyloxy) 17-oxo Δ^5 -androstène;

Les exemples suivants feront mieux comprendre l'invention; ils ne présentent aucun caractère limitatif.

C

Exemple I : Préparation du 3-(hexahydrobenzyloxycarbo-
nyloxy) 17 β -hydroxy estra 1,3,5(10)-triène.

On dissout 2,7 g d'estradiol dans 27 cm³ d'acétone et 10 cm³ de soude normale, refroidit la solution vers 0°C, ajoute 1,8 g de chloroformiate d'hexahydrobenzyle, soumet à l'agitation à 0° C pendant une heure environ, rajoute successivement 3 cm³ de soude normale et 0,6 g de chloroformiate d'hexahydrobenzyle et agite de nouveau à 0°C pendant une heure environ. On concentre ensuite à sec sous vide, reprend l'huile résiduelle par l'éther, lave la solution obtenue successivement avec une solution de carbonate de soude et à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous vide, reprend l'huile résiduelle par l'éther de pétrole et abandonne à la cristallisation. On obtient ainsi 3,5 g de 3-(hexahydrobenzyloxycarbonyloxy) 17 β -hydroxy estra 1,3,5(10)-triène, que l'on peut encore purifier par une nouvelle recristallisation dans l'éther de pétrole, $F = 110 \pm 2^\circ\text{C}$, $n_D^{20} = + 56 \pm 1^\circ$ ($\alpha = 1^\circ$, chloroforme).

Ce produit est soluble dans les alcools, l'éther, l'acétone, le chloroforme et l'éther de pétrole, insoluble dans l'eau.

Analyse : $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4 = 412,54$

Calculé : C% = 75,69 H% = 8,80 O% = 15,51

Trouvé : 75,8 8,6 15,2

Ce composé n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple II : Préparation du 3 β -(hexahydrobenzyloxycarbo-
nyloxy) 17-oxo Δ^5 -androstène

On dissout 5 g de t-déhydroandrostérone dans 10 cm³ de pyridine et 20 cm³ de dioxane, puis introduit lentement, en une heure environ, tout en refroidissant la solution vers 0°C,

une solution de 3,5 g de chloroformiate d'hexahydrobenzyle dans 15 cm³ de dioxane. On abandonne ensuite le mélange réactionnel au repos pendant cinq heures environ, à température ambiante, puis le verse dans l'eau glacée contenant de l'acide chlorhydrique concentré, essore les cristaux formés, les lave à l'eau et sèche. On obtient 7 g de 3 β -(hexahydrobenzyloxy) 17-oxo Δ^5 -androstène brut, que l'on dissout dans le cyclohexane, effectue une chromatographie sur alumine, avec élution au cyclohexane, évapore à sec l'éluat, reprend le résidu par l'éther de pétrole et cristallise. On obtient un produit dont le point de fusion est $F = 135 \pm 1^\circ, [\alpha]_D^{20} = +3$ ($c = 1\%$, chloroforme).

Il est soluble dans les alcools, l'éther, l'acétone, le benzène, le chloroforme; insoluble dans l'eau.

Analyse : $C_{27}H_{40}O_4 = 428,59$

Calculé : C% = 75,66 H% = 9,41

Trouvé : 75,7 9,2

Ce composé n'est pas décrit dans la littérature.

De la même façon on peut obtenir :

- Au départ de 5 g de 19-nor testostérone et 3,7^g de chloroformiate d'hexahydrobenzyle, en opérant dans le mélange pyridine-dioxane, 4,9^g de 17 β (hexahydrobenzyloxy) 3-oxo 19-nor Δ^4 -androstène, $[\alpha]_D^{20} = +39.3 \pm 1$ ($c = 1\%$, chloroforme), soluble dans les alcools, l'acétone, le benzène, l'éther et le chloroforme, insoluble dans l'eau.

Analyse : $C_{26}H_{38}O_4 = 414,56$

Calculé : C% = 75,32 H% = 9,24

Trouvé : 75,2 9,2

Ce composé n'est pas décrit dans la littérature :

- Au départ de 5 g d'androstanolone et de 3,5 g de chloroformiate d'hexahydrobenzyle, en opérant dans le mélange pyridi-

10. Procédé suivant les revendications 8 et 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chloroformiate d'hexahydrobenzyle sur le 3-acétate d'estradiol, ce qui conduit au 3-acétoxy 17 β -(hexahydrobenzylcarbonyloxy) estra 1,3,5(10)-triène, puis saponifie celui-ci sélectivement au moyen de la potasse méthanolique, et obtient le 3-hydroxy 17 β -(hexahydrobenzyloxy carbonyloxy) estra 1,3,5(10)-triène.

11. Les compositions thérapeutiques comprenant un hexahydrobenzylcarbonate en position 17 ou 3 d'alcools stéroïdes, suivant la revendication 1, et un véhicule pharmaceutique.

14 août 1963
la société anonyme dite Roussel-Uclaf
J. Duf